

⑫ 公開特許公報(A) 平4-54181

⑬ Int.Cl.⁵

C 07 D 403/06
A 61 K 31/435

識別記号

AAB
AAC

庁内整理番号

8213-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)2月21日

※
審査請求 未請求 請求項の数 2 (全26頁)

⑮ 発明の名称 新規な複素環式化合物及び医薬組成物

⑯ 特 願 平2-162676

⑰ 出 願 平2(1990)6月22日

⑱ 発 明 者 伊 牟 田 淳 一 山口県玖珂郡和木町和木6丁目1番2号 三井石油化学工業株式会社内

⑲ 発 明 者 古 屋 吉 朗 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号 三井石油化学工業株式会社内

⑳ 発 明 者 石 徳 武 山口県玖珂郡和木町和木6丁目1番2号 三井石油化学工業株式会社内

㉑ 出 願 人 三井石油化学工業株式会社 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号

㉒ 出 願 人 三井製薬工業株式会社 東京都中央区日本橋3丁目12番2号

㉓ 代 理 人 弁理士 平木 祐輔 外1名

最終頁に続く

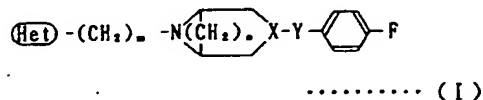
明 細 書

1. 発明の名称

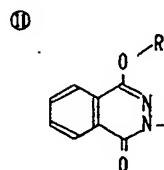
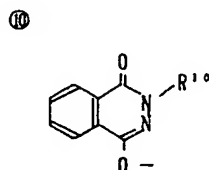
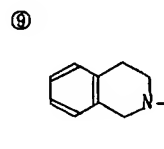
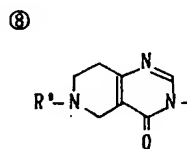
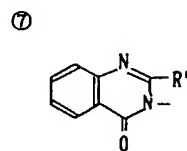
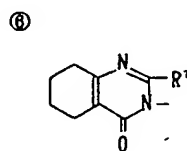
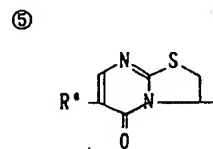
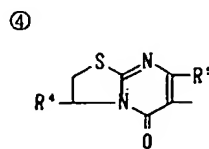
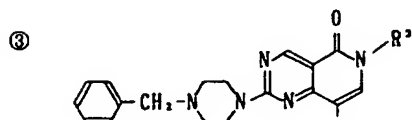
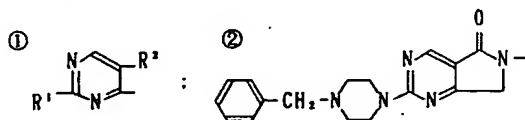
新規な複素環式化合物及び医薬組成物

2. 特許請求の範囲

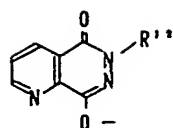
1. 一般式(I)



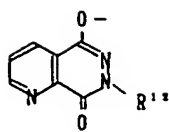
(但し、式中 m は1～3の整数を示し、 n は零又は1～2の整数を示し、 X は CH 又は N を示し、 Y は CO 又は S を示し、(Het) は式①～⑮



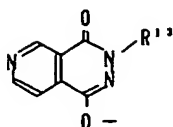
⑫



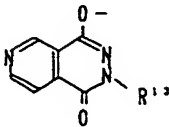
⑬



⑭



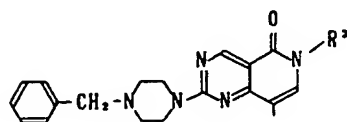
⑮



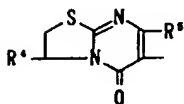
(但し、式①～⑮中、R¹は -CH₂-N-

又は低級アルコキシ基を示し、R²は低級アルコキシカルボニル基を示し、R³は低級アルキル基を示し、R⁴は水素原子又は低級アルキルカルボニル基を示し、R⁵は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R⁶は低級アルキル基を示し、R⁷は低級アルキル基を示し、R⁸は低級アルキル基を示し、R⁹はベンジル基又は水素原子を示し、R¹⁰は低級アルキル基を示し、

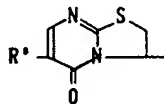
③



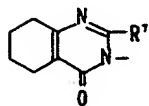
④



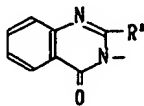
⑤



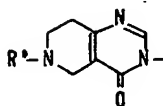
⑥



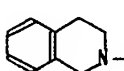
⑦



⑧



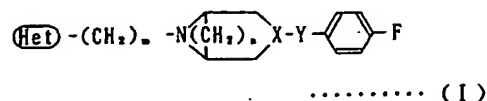
⑨



R¹¹は低級アルキル基を示し、R¹²は低級アルキル基を示し、R¹³は低級アルキル基を示す)で示される複素環式化合物の残基を示し、但し、

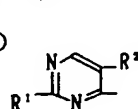
(Het) が式④である場合、X がCHかつY がCOかつnが零かつR⁴が水素原子であるとき、R⁵は低級アルコキシ基を示すものとする)で示される新規な複素環式化合物。

2. 一般式 (I)

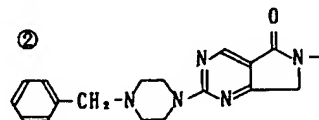


(但し、式中 m は 1～3 の整数を示し、n は零又は 1～2 の整数を示し、X は CH 又は N を示し、Y は CO 又は S を示し、(Het) は式①～⑮

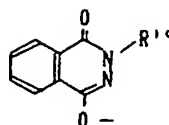
①



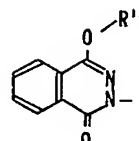
②



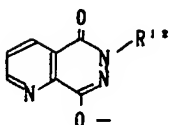
⑩



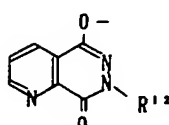
⑪



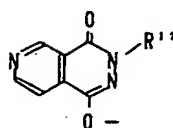
⑫



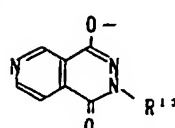
⑬




⑭



⑮



(但し、式①～⑮中、R¹は -CH₂-N-

又は低級アルコキシ基を示し、R²は低級アルコキシカルボニル基を示し、R³は低級アルキル基を示し、R⁴は水素原子又は低級アルキルカルボ

ニル基を示し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、 R^4 は低級アルキル基を示し、 R^5 は低級アルキル基を示し、 R^6 は低級アルキル基を示し、 R^7 は低級アルキル基を示し、 R^8 はベンジル基又は水素原子を示し、 R^9 は低級アルキル基を示し、 R^{10} は低級アルキル基を示し、 R^{11} は低級アルキル基を示し、 R^{12} は低級アルキル基を示し、 R^{13} は低級アルキル基を示す)で示される複素環式化合物の残基を示し、但し、

(Het) が式④である場合、X がCHかつY がCOかつnが零かつ R^4 が水素原子であるとき、 R^5 は低級アルコキシ基を示すものとする)で示される新規な複素環式化合物及びその医薬上許容される酸付加塩又はその立体異性体からなる群より選ばれる化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、優れた抗セロトニン作用及び抗ドーパミン作用を有する新規な複素環式化合物、及び

又は3,4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド(2,1-b)(1,3)チアジーン-6-オンに結合させた化合物が開示されており、これら化合物は抗ヒスタミン活性をも有することが開示されている。

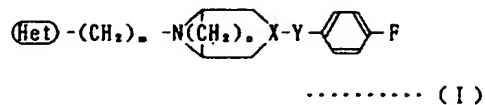
(発明が解決しようとする課題)

本発明は、優れた抗セロトニン作用及び抗ドーパミン作用を有する新規な複素環式化合物を提供することを目的とするものである。

本発明者等は多数の複素環式化合物を合成し、それぞれの抗セロトニン活性及び抗ドーパミン活性等を評価するための in vitro および in vivo スクリーニング試験を行い、前記一般式(I)で示される化合物が優れた活性を有し、毒性も低いことを見出し、本発明を完成した。

(課題を解決するための手段)

本発明は、一般式(I)



(但し、式中 m は1~3の整数を示し、n は

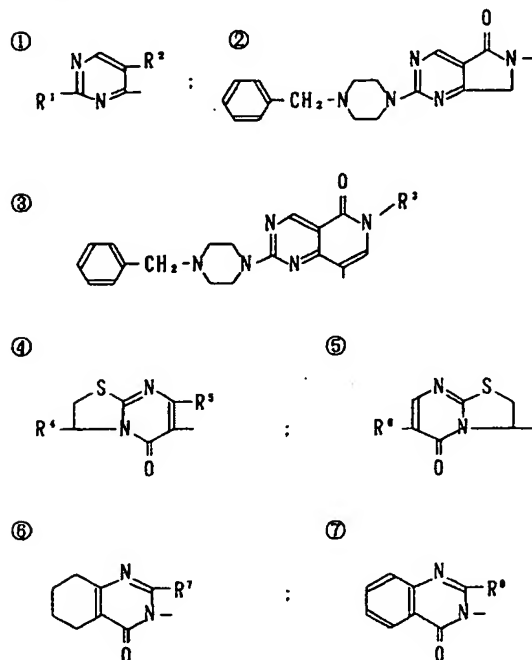
該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。

(従来の技術)

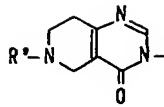
従来、精神神経疾患の治療及び予防を行うためには、様々な向精神薬、神経作動薬及び向神経薬による薬物療法が広く行われているが、有効性と安全性を同時に満足出来るような薬剤は数少ないのが現状であり、そのため、副作用が少なくより安全で使用しやすい薬剤で、即効性あるもの、持続性あるもの、新規な作用メカニズムを有するもの、特徴ある薬効スペクトル、例えば広い作用スペクトル、従来の薬剤とは異なるパターンの作用スペクトル、純粋に単一な作用スペクトル等を有するもの、更には急性期のみでなく慢性症状にも有効性を示すような新規な化学構造を有する薬剤の出現が待望されている。

抗セロトニン作用を有する化合物として最近では特開昭58-18390号公報には4H-ピリド(1,2-a)ピリミジン-4-オン基を5H-チアゾロ(3,2-a)ピリミジン-5-オン; 5H-1,3,4-チアジアゾロ(3,2-a)ピリミジン-5-オン

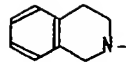
等又は1~2の整数を示し、XはCH又はNを示し、YはCO又はSを示し、(Het)は式①~⑮



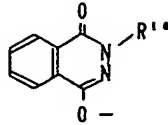
⑧



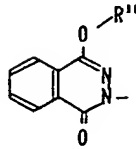
⑨



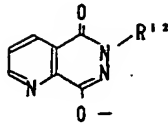
⑩



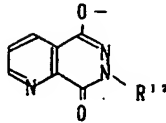
⑪



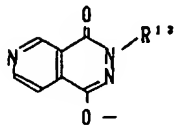
⑫



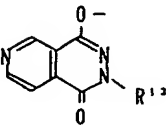
⑬

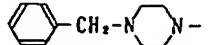


⑭



⑮



(但し、式①～⑮中、R'は )

又は低級アルコキシ基を示し、R''は低級アルコキシカルボニル基を示し、R'は低級アルキル基を示し、R''は水素原子又は低級アルキルカルボニル基を示し、R'は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R''は低級アルキル基を示し、R'は低級アルキル基を示し、R''は低級アルキル基を示し、R'はベンジル基又は水素原子を示し、R''は低級アルキル基を示し、R'は低級アルキル基を示し、R''は低級アルキル基を示す)で示される複素環式化合物の残基を示し、但し、

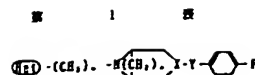
(Het)が式④である場合、XがCHかつYがCOかつnが零かつR'が水素原子であるとき、R''は低級アルコキシ基を示すものとする)で示される新規な複素環式化合物を提供する。




本発明はさらに、上記で示される新規な複素環式化合物及びその医薬上許容される酸付加塩又は

その立体異性体からなる群より選ばれる化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物を提供する。

次に、本発明の一般式(I)に包含される代表的化合物を第1表に示す。

(本頁以下余白)

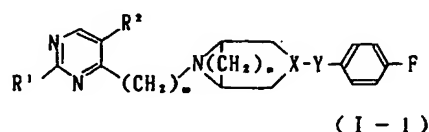


化合物番号	Het			m	n	X	Y	融点(℃)
	式地	R ¹ またはR ²	その他のI					
100	①	R ¹ : 	R ² : EtOCO-	1	0	CH	CO	オイル
102	②	—	—	3	0	CH	CO	158~160
104	③	—	R ² : CH ₃ -	1	0	CH	CO	72~76
106	④	R ¹ : CH ₃ O-	R ² : EtOCO-	1	0	CH	CO	104~107
200	④	R ¹ : H	R ² : CH ₃ -	2	0	H	CO	オイル
202	④	R ¹ : H	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	S	113.5~116
204	④	R ¹ : H	R ² : CH ₃ -	2	2	CH	S	オイル
206	⑤	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	CO	オイル
208	⑥	R ¹ : H	R ² : CH ₃ O-	2	0	CH	CO	無定形固体
210	④	R ¹ : CH ₃ CO-	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	S	70~80
212	④	R ¹ : H	R ² : H	2	0	CH	S	オイル
300	⑥	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	CO	184~186.5
302	⑥	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	S	140.5~143
304	⑦	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	CO	126~129
306	⑦	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	S	オイル
308	⑧	—	R ² :  -CH ₂ -	2	0	CH	S	オイル
309	⑧	—	R ² :  -CH ₂ -	2	0	CH	CO	オイル
310	⑨	—	R ² : H	2	0	CH	CO	オイル
312	⑨	—	—	2	0	CH	CO	オイル
400	⑩	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	CO	オイル
402	⑪	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	CO	粘質シロップ
404	⑪	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	S	オイル
406	⑫⑬	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	CO	オイル
408	⑫⑬	—	R ² : CH ₃ -	2	0	CH	CO	115~130

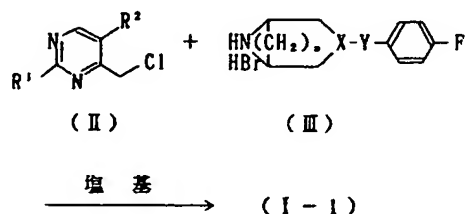
本発明化合物 (I) は以下の方法で製造することが出来る。

〔製法 その1〕

本発明の化合物のうち、一般式 (I-1)



(式中 R¹, R², m, n, XおよびY は前記と同じ意味である) で表される化合物は、例えばmが1の場合は下記反応式に従い製造することができる。



すなわち、本出願人が特開昭61-65873号に示した化合物 (II) と化合物 (III) とを塩基の存在下で反応させる。

化合物 (III) は化合物 (II) に対して0.5~10倍モル、好ましくは1~5倍モル使用される。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類を用いることができ、この中では炭酸カリウムが好んで使用される。塩基の使用量は化合物 (III) に対し0.5~5倍モルであるが、通常は1.1倍モル使用される。溶媒として1つベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、i-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられ、通常化合物 (II) に対し、2~50倍量、好ましくは3~10倍量使用する。

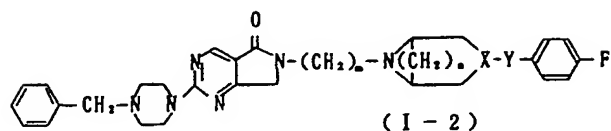
反応温度は20~180℃、好ましくは80~130℃で、

反応時間は0.5～48時間、通常は5～24時間反応させる。

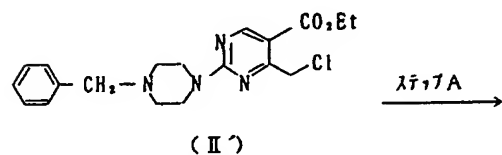
反応後は常法に従って処理し、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの方法で単離、精製して目的物を得る。

〔製法 その2〕

本発明の化合物のうち、一般式 (I-2)



(式中、m, n, X 及び Yは前記と同じ意味である) で表される化合物は、例えば、m が3の場合は下記反応式に従い製造することができる。



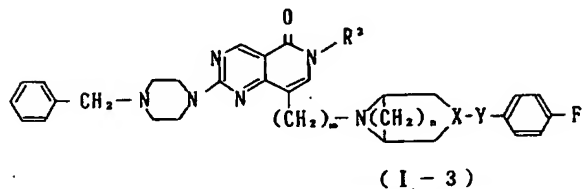
用する。

ステップBは化合物 (IV) をメタンスルホニルクロライドを用いてスルホン酸エステル (V) へ変換する反応であり、通常用いられる方法により行うことができる。

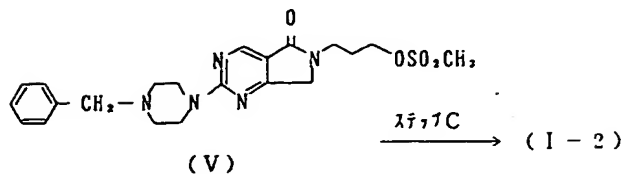
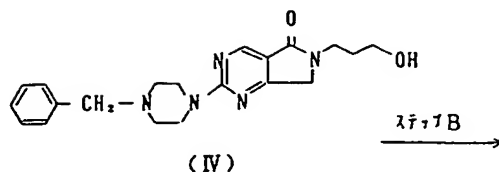
ステップCは化合物 (V) と化合物 (III) とを塩基の存在下に反応させるものであり、〔製法 その1〕と同様の方法で行うことができる。

〔製法 その3〕

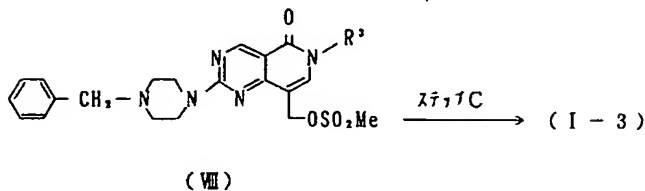
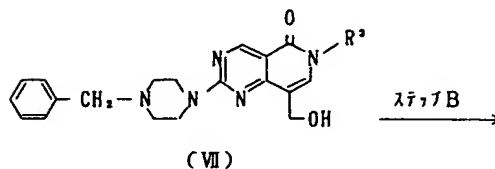
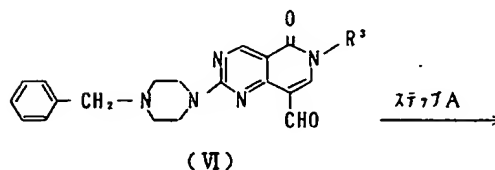
本発明の化合物のうち、一般式 (I-3)



(式中、R³, m, n, X 及び Yは前記と同じ意味である) で表される化合物は、例えば mが1の場合は下記反応式に従い製造することができる。



ステップAでは特開昭61-65873号に示した化合物 (II') と3-アミノプロピルアルコールとを反応させる。3-アミノプロピルアルコールは化合物 (II') に対して0.5～10倍モル、好ましくは1～3倍モル使用される。溶媒としてはベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられ、通常、化合物 (II') に対し2～50倍量、好ましくは3～10倍使



ステップAは本出願人が特開昭61-50982号に示した化合物 (VI) を水素化ホウ素化合物を用いて

還元し、化合物(VI)を合成するものである。

水素化ホウ素化合物としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができ、化合物(VI)に対して0.3～10倍モル、好ましくは0.5～2倍モル使用される。溶媒としては、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、i-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類が用いられ、これらを混合して使用してもよい。これらの溶媒は通常化合物(VI)に対し2～50倍量、好ましくは5～30倍量使用する。

反応温度は3～100℃、好ましくは20～60℃で、反応時間は0.1～10時間、通常は0.5～3時間反応させる。反応後は常法に従って処理し、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの方法で単離、精製して目的物を得る。

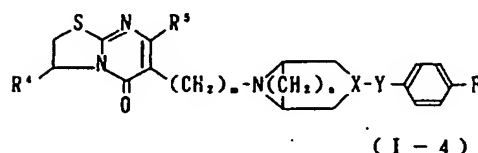
ステップBは、化合物(VII)をメタンスルホンクロライドを用いてスルホン酸エステル(VIII)

へ変換する反応であり、通常用いられる方法により行うことができる。

ステップCは、化合物(VIII)と化合物(III)とを塩基存在下に反応させるものであり、(製法その1)と同様の方法で行うことができる。

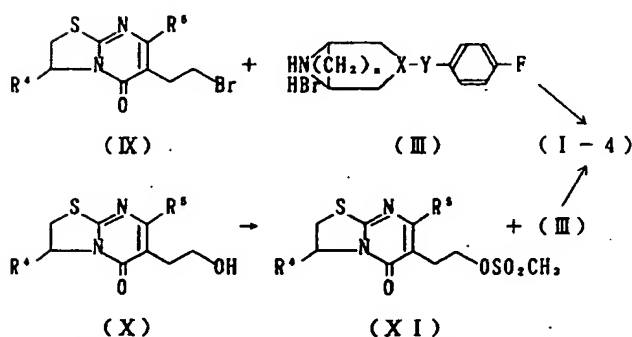
(製法 その4)

本発明の化合物のうち、一般式(I-4)



(式中、R⁴、R⁵、m、n、X及びYは前記と同じ意味である)で表される化合物は、例えばmが2の場合は下記反応式に従い製造することができる。

(本頁以下余白)

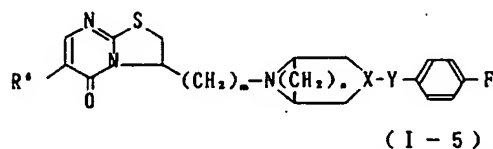


化合物(IX)と化合物(III)とから化合物(I-4)を合成する方法については、R⁴が水素原子、R⁵がアルキル基、nが零、XがCH、YがCOの場合は既に特開昭58-18390号公報に記載されており、R⁴が水素原子又は低級アルキルカルボニル基、R⁵が水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基の場合には、(製法その1)と同様の方法で製造することができる。また化合物(X)とメタンスルホンクロライドとから常法により合成できる化合物(XI)は、化合物(III)と(製法その1)に示した反応条件下で反応させることに

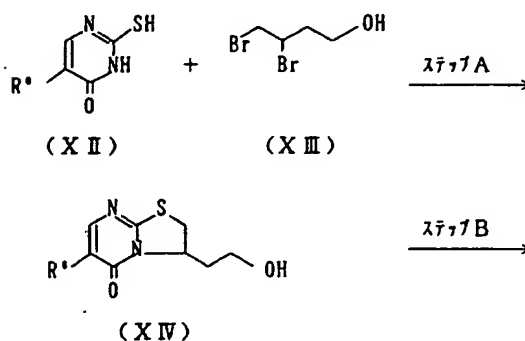
より化合物(I-4)に変換することができる。

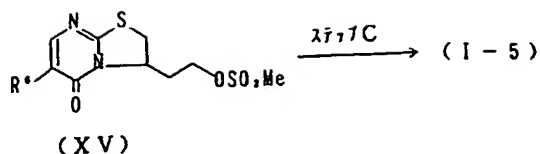
(製法 その5)

本発明の化合物のうち、一般式(I-5)



(式中、R⁴、m、n、X及びYは前記と同じ意味である)で表される化合物は、例えばmが2の場合は下記の反応式に従い製造することができる。





ステップAはアセト酢酸エチルとチオ尿素とを塩基の存在下で反応させて合成した化合物(XII)を、塩基の存在下に化合物(XIII)で反応させるものである。

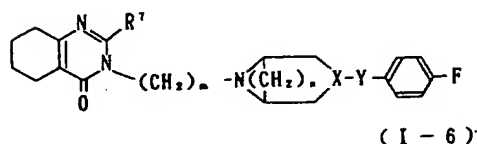
化合物(XIII)は化合物(XII)に対して1~2倍モル、好ましくは1~1.5倍モル使用される。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類を用いることが出来、この中では炭酸カリウムが好んで使用される。塩基の使用量は化合物(XII)に対して0.5~5倍モルであるが、通常は1.1倍モル使用される。溶媒としては水の他にメタノール、エタノール、i-プロパ

ノール、t-ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、i-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられ、これらは混合して用いてもよい。通常化合物(XII)に対して2~50倍量、好ましくは3~10倍量使用する。反応温度は20~120℃、好ましくは40~100℃で、反応時間は1~24時間、通常は3~10時間反応させる。反応終了後は常法により後処理し、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより目的物(XIV)を単離することができる。

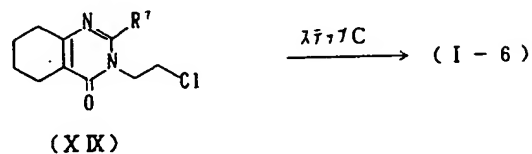
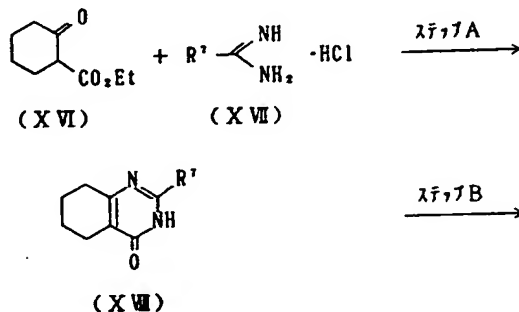
ステップBは、化合物(XIV)をメタンスルホニクロライドを用いてスルホン酸エステル(XV)へ変換する反応であり、通常用いられる方法により行うことができる。ステップCは、化合物(XV)と化合物(III)とを反応させるもので、(製法 その1)に示した反応条件で行うことができる。

(製法 その6)

本発明の化合物のうち、一般式(I-6)



(式中、R⁷, m, n, X 及び Yは前記と同じ意味である)で表される化合物は、例えば mが2の場合は下記反応式に従い合成することができる。



ステップAは、2-シクロヘキサノンカルボン酸エチル(XVI)と化合物(XVII)とを塩基の存在下で反応させるものである。

化合物(XVII)は化合物(XVI)に対して1~3倍モル、好ましくは1~1.5倍モル使用される。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類を用いることができ、この中ではt-ブトキシカリウムが好んで使用される。塩基の使用量は化合物(XVI)に対し、0.5~5倍モルであるが、通常は1~2倍モル使用される。溶媒としては、

ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、i-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられ、通常化合物(XVI)に対し、2~50倍量、好ましくは3~10倍量使用する。

反応温度は20~180℃、好ましくは80~130℃で、反応時間は0.5~48時間、通常は5~24時間反応させる。

ステップBは、化合物(XVII)と1-クロル-2-ブロモエタンを塩基の存在下に反応させ、化合物(XIX)を得る反応である。

1-クロル-2-ブロモエタンは化合物(XVII)に対して1~10倍モル、好ましくは2~5倍モル使用される。塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどを用いることが出来、この中では水

素化ナトリウムが好ましい。

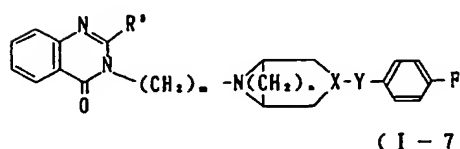
塩基の使用量は化合物(XVII)に対し0.5~10倍モルであるが、通常は1~5倍モル使用される。溶媒としてはベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、i-プロパノール、t-ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、i-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられ、通常化合物(XVII)に対し、2~50倍量、好ましくは3~10倍量使用する。

反応温度は20~180℃、好ましくは80~130℃で、反応時間は0.5~48時間、通常は5~24時間反応させる。

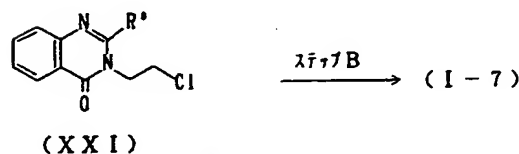
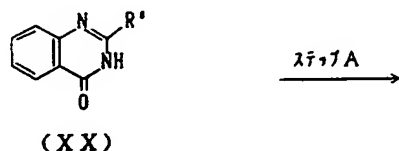
ステップCは、化合物(XIX)と(III)とを反応させるもので、〔製法 その1〕と同様に行うことが出来る。

〔製法 その7〕

本発明の化合物のうち、一般式(I-7)



(式中、 R^9 , m , n , X 及び Y は前記と同じ意味である)で表される化合物は、例えば m が2の場合は下記反応式に従い合成することができる。

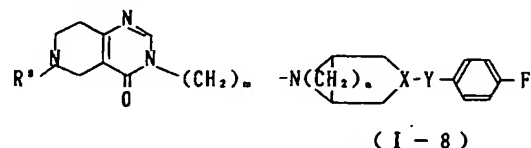


ステップAは、化合物(XX)と1-クロル-2-ブロモエタンを塩基の存在下に反応させ、化合物(XXI)を得る反応であり、〔製法 その6〕のステップBと同様に行うことができる。ス

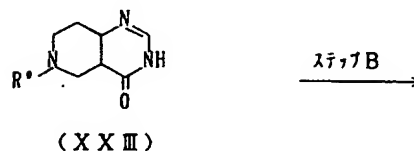
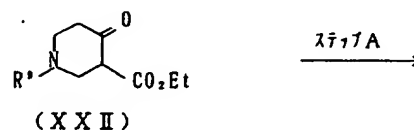
テップBは、化合物(XXI)と化合物(III)とを反応させるもので、〔製法 その1〕と同様に行うことができる。

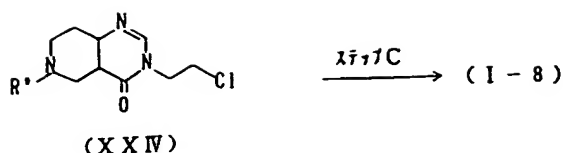
〔製法 その8〕

本発明の化合物のうち、一般式(I-8)



(式中、 R^9 , m , n , X 及び Y は前記と同じ意味である)で表される化合物は、例えば m が2の場合は下記反応式に従い合成することができる。



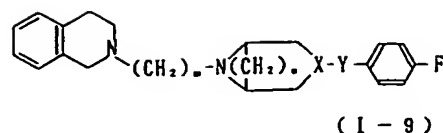


ステップAは、化合物(XXII)とホルムアミジン塩酸塩とを炭酸カリウムの存在下に反応させ、化合物(XXIII)を得る反応である。ステップBは、化合物(XXIII)と1-クロル-2-プロモエタンとを塩基の存在下に反応させ、化合物(XXIV)を得る反応であり、〔製法 その6〕のステップBと同様に行うことができる。ステップCは、化合物(XXIV)と化合物(III)とを反応させるもので、〔製法 その1〕と同様に行うことができる。

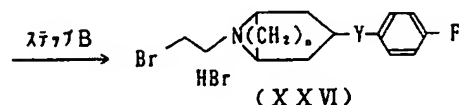
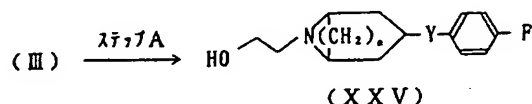
(製法 その9)

本発明の化合物のうち、一般式(I-9)

(本頁以下余白)



(式中、m, n, X 及び Y は前記と同じ意味である) で表される化合物は、例えば m が 2 の場合は下記反応式に従い合成することができる。

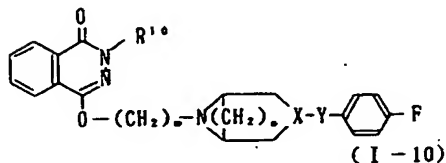


ステップAは、化合物(X)を炭酸カリウムの存在下、2-ブロムエタノールと反応させ、化合

物(XXV)を合成する反応である。ステップBは、化合物(XXV)をHBr水溶液中で反応させて化合物(XXVI)を合成する反応である。ステップCは、化合物(XXVI)とテトラヒドロイソキノリンとを塩基の存在下に反応させ、化合物(I-9)を合成する反応であり、〔製法 その1〕と同様に反応を行うことができる。

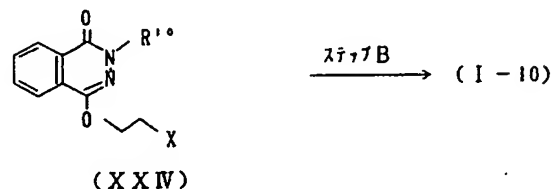
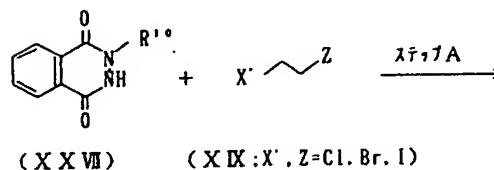
(製法 その10)

本発明の化合物のうち、一般式(I-10)



(式中、R', m, n, X 及び Y は前記と同じ意味である) で表される化合物は、例えば m が 2 の場合は下記反応式に従い合成することができる。

(本頁以下余白)

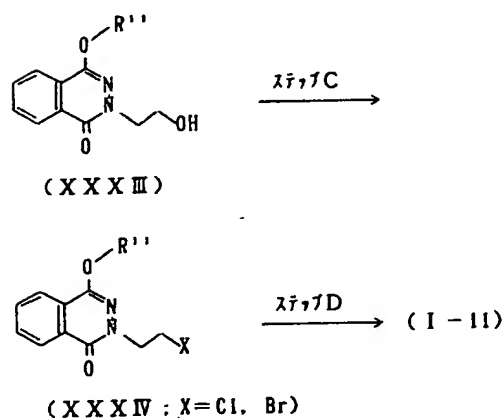


ステップAは、2-アルキルフトラジド(XXVII)と1, 2-ジハロゲノエタン(XXVIII)を塩基の存在下で反応させるものである。化合物(XXVIII)は化合物(XXVII)に対して1~50倍モル、好ましくは1.5~20倍モル使用される。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアル

カリ金属炭酸塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類を用いることができ、この中では炭酸カリウムが好んで使用される。塩基の使用量は化合物 (XXVII) に対して0.5～5倍モルであるが、通常は1～2倍モル使用される。溶媒としてはベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、THF、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、あるいは DMF、DMSOなどが用いられ、通常化合物 (XXVII) に対して1～50重量倍、好ましくは3～20重量倍使用する。反応温度は0～180℃、好ましくは50～120℃で、反応時間は5分～10時間、通常は15分～2時間反応させる。

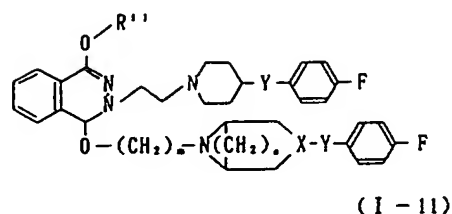
ステップBは化合物 (XXXIV) と化合物 (III) とを反応させるもので、〔製法 その1〕と同様に行うことができる。

〔製法 その1〕

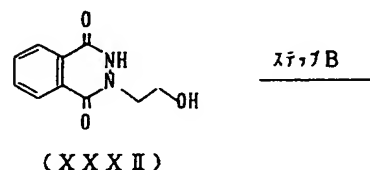
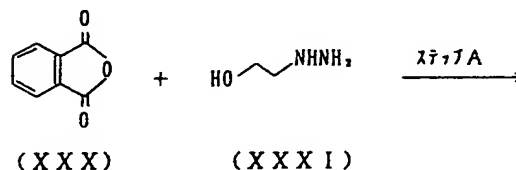


ステップAは無水フタル酸 (XXX) と2-ヒドロキシエチルヒドラジン (XXXI) を反応させるものである。化合物 (XXXI) は化合物 (XXX) に対して0.8～5倍モル、好ましくは1～2倍モル使用される。溶媒としてはベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、イソプロピ

本発明の化合物のうち、一般式 (I-11)



(式中、 R^{11} 、m、n、X及びYは前記と同じ意味である) で表される化合物は、例えば mが2の場合は下記反応式に従い合成することができる。



ルエーテル、THF、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、あるいは DMF、DMSOなどが用いられ、通常化合物 (XXX) に対して1～50重量倍、好ましくは3～20重量倍使用する。反応温度は-10～180℃、好ましくは20～100℃で、反応時間は5分～10時間、通常は15分～2時間反応させる。

ステップBは2-(2-ヒドロキシエチル) フタラジド (XXXII) とアルキル化剤を塩基の存在下で反応させるものである。アルキル化剤としては塩化メチル、臭化メチル、ヨウ化メチル、臭化エチル、ヨウ化エチルなどのハロゲン化アルキル、硫酸ジメチル、硫酸ジエチルなどの硫酸ジアルキルなどを用いることができ、その使用量は化合物 (XXXII) に対して0.8～20倍モル、好ましくは1～5倍モルである。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシド、あるいは炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などを用いることができ、この中で

は炭酸カリウムが好んで使用される。塩基の使用量は化合物(XXXII)に対して0.5～5倍モルであるが、通常は1～2倍モル使用される。溶媒としてはベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、THF、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、あるいはDMF、DMSOなどが用いられ、通常化合物(XXXII)に対して1～50重量倍、好ましくは3～20重量倍使用する。

反応温度は0～180℃、好ましくは50～140℃で、反応時間は30分～10時間、通常は1時間～5時間反応させる。

ステップCは4-アルコキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロフタリジン-1-オン(XXXIII)のハロゲン化反応である。ハロゲン化剤としては三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン、塩化チオニル、塩化スルフルルなどを用いることができ、その使用量は化合物(XXXIII)に対して0.8～10倍モル、好ましくは1～5倍モ

ルである。溶媒としてはヘキサン、ヘプタン、デカンなどの脂肪族炭化水素、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、THF、1,4-ジオキサンなどのエーテル類あるいはアセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類などが用いられ、通常化合物(XXXIII)に対して1～50重量倍、好ましくは3～20重量倍使用する。反応温度は-10～100℃、好ましくは10～80℃で、反応時間は30分～10時間、通常は1時間～5時間反応させる。

ステップDは化合物(XXXIV)と化合物(III)とを反応させるもので、(製法 その1)と同様に行うことができる。

一般式(I)から明らかなように、本発明化合物には光学異性体が存在するが、本発明はそれらを全て包含し、所望により異性体を分割又は単離して使用し得ると共に、医薬品として許容される酸付加塩としても使用し得るものである。

本発明は、一般式(I)で示される化合物が優れた抗セロトニン作用及び抗ドーパミン作用、ま

た神経突起伸張作用等を有することを見出したことに基づくものである。

従って、(I)式化合物は、セロトニン及びドーパミンに起因するか又はそれらが関与する諸疾患、例えば、分裂病、そう病、うつ病、せん妄、不安症、てんかん、パーキンソン病、痴呆症等の精神病、あるいは中枢ないし末梢の各種の神経障害等の神経病、即ち各種の精神神経疾患および高血圧、不整脈、狭心症、アレルギー、喘息、片頭痛、胃腸障害、血小板凝固不全等の諸疾患の治療・予防剤として有用性が期待される。

一般式(I)の化合物は通常医薬組成物の形で用いられ、経口、皮下、筋肉内、静脈内、十二指腸内、鼻内、眼膜、舌下、皮膚透過および直腸経路といった種々の経路により投与される。

本発明は製薬的に許容される担体と活性成分としての一般式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を包含する。薬学的に許容される塩には、例えば酸付加塩が含まれる。

一般式(I)の薬学的に許容しうる塩類としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、シクロヘキシルスルホアミン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩などの薬学的に許容しうるアニオンを含む非毒性酸付加塩を形成する酸から形成される塩類もしくはそれらの水和物を含む。

また四級アンモニウム塩としてはアルキルハライドと一般式(I)の化合物の塩を例示することができる。

本発明の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル、散剤、顆粒、トローチ、舌下錠、カシエー、エリキシル、乳濁液、溶液、シロップ、懸濁液、エアロゾル、軟膏、点眼液、無菌注射器、成形パップ、テープ、軟質および硬質ゼラチンカプセル、坐薬および無菌包装粉末などの形にすることができる。

製薬的に許容される担体の例は、乳糖、ぶどう糖、蔗糖、ソルビトール、マンニトール、とうもろこし澱粉、結晶セルロース、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルジネート、ケイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、ゼラチン、シロップ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、安息香酸ナトリウム、メチルヒドロキシ安息香酸エステル、プロピルヒドロキシ安息香酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、不活性なポリマー類、水または鉱油、注射用に許容できるピーナッツオイル、さらにグリセライドのような坐剤基剤などである。

固体または液体組成物のいずれも、上記のような充填剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、崩壊剤、乳濁および懸濁剤、保存剤、甘味剤あるいは芳香剤などを含み得る。本組成物は、また患者に投薬の後、活性成分が急速に、持続的にまたは遅延的に放出されるように処方することができる。

経口投与の場合、一般式 (I) の化合物は、担

体および希釈剤と混合され、錠剤、カプセル剤などの形にされる。非経口投与の場合、活性成分は10%ブドウ糖水溶液、等張食塩水、無菌水あるいは類似の液体に溶解され、静脈内に点滴または注射により、あるいは筋肉内注射により投与されるべくバイアルまたはアンプルに密閉される。有利には溶解補助剤や局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤も媒体中に含めることができる。安定性を増すためには、本組成物をバイアルやアンプルに注入した後に、凍結乾燥することも可能である。非経口投与の他の場合としては軟膏剤、パップ剤として経皮的に投与される製剤がある。この場合成型パップやテープ剤が有利である。

本組成物は単位投薬量形状あたり1 μ g ないし1 g、より一般的には10 μ g ないし500mgの活性成分を含有する。

一般式 (I) の化合物は広い投薬量範囲にわたって有効である。たとえば、一日あたりの投薬量は普通0.1 μ g/kg ないし100mg/kgの範囲に入る。実際に投与される化合物の量は、投与される化合

物によりまた個々の患者の年齢、体重、反応、患者の症状（たとえば中枢神経疾患や高血圧の場合、その症状、既往症など）の程度、投与経路等により、医師及び獣医師により決定される。従って上記の投薬量範囲は本発明の範囲を限定するものではない。一日の投薬回数は1～6回、通常1～4回が適当である。

本発明に係る医薬組成物は必要により1種または数種の他の同効薬との組合せによっても投薬できる。そのような付加的な薬剤として、例えばハロペリドール、ブチロフェノン、チオチキセン、スルピリド、スルトブリド、ゾテピン、塩酸チオリダジン、炭酸リチウム、クロルプロマジン、塩酸フルフェナジン、オキシベルチン、クロチアピン、スピペロン、クロルプロチキセン、チミペロン、塩酸ヒドロキシジン、ピモジド、プロムペリドール、ペルフェナジン、マレイン酸カルビブラミン、塩酸カルビブラミン、塩酸クロカブラミン、イミブラミン、デシブラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、アモキサピン、ドキセピン、

マプロチリン、ミアンセリン、ノミフェンシン、ビロキサジン、L-5-HTP、ピバンペロン、エチゾラム、ロフェブラミン、トリミプラミン、ジアゼパム、メダゼパム、ロラゼパム、フルタゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、メキサゾラム、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、オキサゾラム、アルプラゾラム、ホバテン酸カルシウム、リスリド、ピラセタム、アニラセタム、 γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸、フェバルバマート、イデベノン、チアブリド、ピフエメラン、フエニトイン、バルビツール酸系製剤、クロナゼパム、バルプロ酸、アマンタジン製剤、ビペリデン、メコバラミン、ガングリオシド製剤などの向精神薬及び向神経薬、更にはニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ピンドロール、プロプラノロール、メチルドパ、ブラゾシン、ジソピラミド、アブリンジン、ケトチフェンなどの製剤が例示される。

以下、本発明化合物の製法及び該化合物に係る医薬組成物の調剤方法を説明するため実施例を示

す。

実施例 1

4 - { 4 - (4-フルオロベンゾイル) - 1 - ビベリジノメチル } - 2 - (4-ベンジルビペラジノ) ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (化合物番号 100) の製造

特開昭61-65873号に記載の方法で合成した 4 - クロロメチル - 2 - (4-ベンジルビペラジノ) ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル 2.0 g (5.3ミリモル) 及び (4-フルオロベンゾイル) - 1 - ビベリジン臭化水素酸塩 1.5 g (5.3ミリモル)、さらに炭酸カリウム 0.73 g (5.3ミリモル) をメチルイソブチルケトン 50 ml 中に加え、20時間加熱還流した。反応終了後、固体を減圧濾過により除き、濾液を減圧下で濃縮し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 40/1) で分離精製し、目的物をオイルとして 2.30 g 得た。(収率: 80%)。

以下、同様にして第 2 表に示した化合物を合成

(5.3ミリモル) 及び 3 - アミノプロパノール 0.48 g (6.4ミリモル) をエタノール 300 ml 中に加え、4時間加熱還流した。反応後エタノールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 30/1) で分離精製し、中間体である 6 - (ヒドロキシプロピル) - 2 - (4-ベンジルビペラジノ) - 5 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ (7H) ピロロ (3, 4-d) ピリミジンを合成した (収量 0.70 g)。

この中間体 0.5 g (1.4ミリモル)、メタンスルホニルクロリド 0.2 g (1.7ミリモル)、トリエチルアミン 0.5 g (5.0ミリモル) を THF 50 ml 中、-70℃で10分間攪拌した後、室温まで昇温し、30分間攪拌した。反応液が黄色となった時点で、4 - (フルオロベンゾイル) - 1 - ビベリジン臭化水素酸塩 1.5 g (5ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム - 酢酸エチル) で分離精製し、目的物を固体として 0.3 g 得た (収

し、そのスペクトルデータを併記した。

第 2 表

No	化合物番号	¹ H-NMR スペクトル (CDCl ₃ : ppm)
1	100	1.37(3H, t, J=7Hz), 1.60~1.90(4H, m), 2.10~2.44(3H, m), 2.51(4H, t, J=7Hz), 2.86~3.30(4H, m), 3.75(2H, s), 3.90(2H, s), 3.97(4H, t, J=7Hz), 4.20~4.50(4H, q, J=7Hz), 7.00~7.24(2H, dd, J=7Hz), 7.32(5H, s), 7.82~8.08(2H, dd, J=7Hz), 8.60(1H, s).
2	106	1.38(3H, t, J=7Hz), 1.60~1.90(4H, m), 2.10~2.44(3H, m), 2.86~3.30(4H, m), 2.90(2H, s), 4.04(3H, s), 4.20~4.50(4H, q, J=7Hz), 7.00~7.24(2H, dd, J=7Hz), 7.82~8.08(2H, dd, J=7Hz), 8.84(1H, s).

実施例 2

6 - { 4 - (4-フルオロベンゾイル) - 1 - ビベリジノプロピル } - 2 - (4-ベンジルビペラジノ) - 5 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ (7H) ピロロ (3, 4-d) ピリミジン (化合物番号 102) の製造

特開昭61-65873号に記載の方法で合成した 4 - クロロメチル - 2 - (4-ベンジルビペラジノ) ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル 2.0 g

率: 42%)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.60~2.20(8H, m), 2.20~2.64(6H, m), 2.80~3.30(3H, m), 3.40~3.72(4H, m), 3.92(4H, t, J=7Hz), 4.20(2H, s), 7.12(2H, dd, J=7Hz), 7.32(5H, s), 7.92(2H, dd, J=7Hz), 8.64(1H, s)

実施例 3

5, 6 - ジヒドロ - 8 - { 4 - (4-フルオロベンゾイル) - 1 - ビベリジノメチル } - 6 - メチル - 2 - (4-ベンジルビペラジノ) - 5 - オキソ - ビリド (4, 3-d) ピリミジン (化合物番号 104) の製造

特開昭61-50982号に記載の方法で合成した 5, 6 - ジヒドロ - 6 - メチル - 2 - (4-ベンジルビペラジノ) - 5 - オキソ - ビリド (4, 3-d) ピリミジン - 8 - カルバルデヒド 2.8 g をメタノール 50 ml、THF 100 ml に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム 2.0 g を加え、40℃で10分間攪拌した。

反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、硫

酸ナトリウムを濾過して除いた後、濾液は減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：アセトン／ヘキサン＝1/4）で分離精製し、中間体である5, 6-ジヒドロ-8-ヒドロキシメチル-6-メチル-2-(4-ベンジルピペラジノ)-5-オキソ-ピリド (4, 3-d) ピリミジンの固体 2.3 g を得た。

この中間体 0.5 g を実施例 2 と同様の方法でメタンスルホン酸エステルとし、(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジン臭化水素酸塩と反応させることにより、目的物を白色固体として 0.35 g 得た（収率：48%）。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃ 溶液, ppm)

1.60~1.96(4H, m), 2.28~2.70(7H, m), 2.68~3.22(6H, m), 3.38~3.70(4H, m), 3.72~4.08(4H, t, J=4Hz), 7.10(2H, dd, J=7Hz), 7.28(5H, s), 7.92(2H, dd, J=7Hz), 8.78(1H, s)

実施例 4

6-(2-{4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル}エチル)-2, 3-ジヒドロ

後処理、精製し、目的物を固体として 1.2 g 得た（収率：53%）。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃ 溶液, ppm)

2.20(3H, s), 2.32~2.76(8H, m), 3.30~3.72(6H, m), 4.34(2H, t, J=7Hz), 7.18~7.60(4H, m)

実施例 5

6-(2-{4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル}エチル)-2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-5 H-チアゾロー (3, 2, a) ピリミジン-5-オン (化合物番号 208) の製造
2-オキソ-3-エトキシカルボニル-テトラヒドロフラン 1.58g (10ミリモル)、2-アミノ-4, 5-ジヒドロ-チアゾール 1.53g (15ミリモル)、t-ブトキシカリウム 1.12g (10ミリモル) を DMF 15ml に溶かし、100℃で2時間反応させた。反応液の温度を室温まで下げた後、ヨウ化メチル 1.5 ml を加え、60℃で30分間加熱した。反応終了後、反応液を水 30ml 中へ注ぎ、クロロホルム 20ml で3回抽出した。クロロホルム層は硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムを除き、濾液を濃縮

-7-メチル-5 H-チアゾロー (3, 2-a) ピリミジン-5-オン (化合物番号 200) の製造
4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ホルミルピペラジン 1.0 g をメタノール 45ml、濃塩酸 5 ml 中に加え、室温で10時間攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液 (3N) でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムを濾過した。濾液について、減圧下で溶媒を留去したところ 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジン 0.8 g を得た（収率91%）。

4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジン 1.0 g (5.6ミリモル)、特開昭58-18390号に記載の方法と同様の方法で合成した 6-(2-ブロモエチル)-2, 3-ジヒドロ-7-メチル-5 H-チアゾロー (3, 2-a) ピリミジン-5-オン 1.69 g (6.1 ミリモル)、炭酸カリウム 4.0(g) (29ミリモル)、ヨウ化カリウム 0.3(g) をメチルイソブチルケトン 60ml 中に加え、14時間加熱還流した。

反応終了後は特開昭58-18390号と同様の方法で

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール＝5/1）で分離精製し、中間体 6-ヒドロキシエチル-2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-5 H-チアゾロー (3, 2, a) ピリミジン-5-オン 0.17g を得た。

このようにして得られた中間体 0.29g (1.27ミリモル) およびトリエチルアミン 0.26g (2.54ミリモル) を塩化メチレン 3 ml 中に溶解させ氷冷下で攪拌した。

この溶液中にメタンスルホンクロライド 0.29 g (1.91ミリモル) の塩化メチレン溶液 2 ml を10分間で滴下し、1時間攪拌した。温度を室温まで昇温し、1時間攪拌した後、5%塩酸溶液 10ml、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液 10ml で続けて洗浄し、塩化メチレン層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過した後、塩化メチレン減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で分離精製したところ、中間体 6-メタンスルホンエチル-2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-

5 H-チアゾロー (3,2, a) ピリミジン-5-オン 0.23g (収率: 59%) を得た。

この中間体 0.23g (0.75ミリモル)、4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジン臭化水素酸塩 0.29g (1.0ミリモル)、炭酸カリウム 0.28g (2.0ミリモル) を DMF 4 ml 中、80℃、4 時間反応させた。

反応終了後、水 50ml 中に反応液を注ぎ、酢酸エチル 50ml で 2 回抽出した。酢酸エチル層は常法により乾燥した後、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1) で分離精製し、目的物をアモルファス状の固体として 0.27g 得た (収率: 86%)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, 溶液, ppm)

1.78~2.00(4H, m), 2.08~2.36(2H, m), 2.40~2.80(4H, m), 2.88~3.26(3H, m), 3.44(2H, t, J=7Hz), 3.88(3H, s), 4.44(2H, t, J=7Hz), 7.12 (2H, dd, J=7Hz), 7.98(2H, dd, J=7Hz)

実施例 6

3.30g (収率65%) の中間体、3-アセチル-6-(ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-5 H-チアゾロー (3,2, a) ピリミジン-5-オンが得られた。

この中間体 2.54g (10ミリモル) およびトリエチルアミン 1.37g (12ミリモル)、メタンスルホニルクロライド 1.37g (12ミリモル) を用い、実施例 5 と同様な操作で中間体 3-アセチル-6-メタンスルホニルエチル-2,3-ジヒドロ-7-メチル-5 H-チアゾロー (3,2, a) ピリミジン-5-オン 2.95g (収率96%) を得た。

この中間体 0.50g (1.6ミリモル)、4-{(4-フルオロベンゼン) チオ}-1-ピペリジン 0.44g (2.1ミリモル)、炭酸カリウム (4.3ミリモル) を DMF 8 ml 中に溶かし、実施例 5 と同様に反応、後処理、目的物を 0.10g (収率: 14%) を得た。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, 溶液, ppm)

1.70~2.12(4H, m), 2.12(6H, s), 2.48~2.90(5H, m), 2.90~3.30(4H, m), 3.42(1H, dd, J=5Hz), 3.70 (1H, t, J=7Hz), 5.38(1H, dd, J=5Hz), 7.14 (2H, t,

6-(2-{4-(4-フルオロベンゼン) チオ-1-ピペリジニル} エチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-5 H-チアゾロー (3,2, a) ピリミジン-5-オン (化合物番号 210) の合成

3,4-ジクロロ-2-オキソブタン 2.82g (20ミリモル) のエタノール溶液 25ml を氷冷下で冷却しながら、トリエチルアミン 2.13g のエタノール溶液 5 ml を 1 時間で滴下した。この溶液中に 4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-メチル-5-ピリミジンエタノール 3.72g (20ミリモル)、炭酸カリウム 5.53g (40ミリモル) を加え、氷冷下で 10 時間反応させ、室温まで昇温し、さらに 10 時間反応させた。

反応終了後、固体を濾過して除き、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粘稠性の液体 4.97g に酢酸エチル/エタノール=4/1 の 50ml 溶液を加えて再結晶を行ったところ、2.81g の固体が得られた。母液はさらに減圧下で濃縮し、同様に再結晶を行ったところ 0.4g の固体が得られ、トータル

J=7Hz), 7.92(2H, dd, J=7Hz)

実施例 7

6-{2-{4-(4-フルオロベンゼン) チオ-1-ピペリジニル} エチル}-2,3-ジヒドロ-5 H-チアゾロー (3,2, a) ピリミジン-5-オン (化合物番号 212) の製造

γ-ブチロラクトン 5g (58ミリモル)、ギ酸エチル 4.3g (58ミリモル) の乾燥ジエチルエーテル溶液 100ml を 60% 水素化ナトリウム 2.44g (61ミリモル) の乾燥ジエチルエーテル懸濁液中に、室温、1 時間で滴下し、さらに 30 分間攪拌した。

反応終了後、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテル 30ml で洗浄し、ナトリウム塩を 4.72g (収量57%) で得た。

このナトリウム塩 2.0g (14.2ミリモル)、t-ブトキシカリウム 0.78g (7.0ミリモル) をエタノール 20ml 中に懸濁させ、チオ尿素 1.18g (15.5ミリモル) を室温で加え 30 分間攪拌した。

さらに、2 時間加熱還流し、室温まで温度を下げた後、反応液中の溶媒を減圧下で留去した。残

査を水50mlに溶かし、氷冷下で3N塩酸を1滴ずつ加えて微酸性とした。固体が析出するので、結晶濾過し、水洗した後減圧乾燥することにより中間体4-ヒドロキシ-2-メルカプト-5-ピリミジンエタノール 0.75g (収率31%)を得た。

この中間体 1.71gは、特開昭58-18390号に記載の方法でジブロムエタンと反応させた後、水酸基を臭化水素酸でブロム化することにより6-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロー(3,2,a)ピリミジン-5-オン臭化水素酸塩を 1.42g (収率42%)を得た。

この6-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロー(3,2,a)ピリミジン-5-オン臭化水素酸塩 0.50g(1.5ミリモル)、4-フルオロベンゼン)チオ-1-ピペリジン 0.31g(1.5ミリモル)、ヨウ化カリ 0.10g(5.8ミリモル)、炭酸カリウム 0.40g(2.9ミリモル)をメチルイソブチルケトン50ml中に加え、実施例4と同様に反応、後処理した後、目的物を 0.5g (収率87%)で得た。

た。酢酸エチル層は硫酸ナトリウムを濾過して除いた後、減圧下で酢酸エチルを留去した。

得られた残査は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1→酢酸エチル)で分離精製し、中間体3-(2-アセトキシエチル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロー(3,2,a)ピリミジン-5-オン 3.63g (収率54%)を得た。

得られた中間体 0.1gは9倍量の48%臭化水素酸で加熱還流することにより中間体3-(2-ブロムエチル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロー(3,2,a)ピリミジン-5-オンに変換した(収量0.78g、収率73%)。

3-(2-ブロムエチル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロー(3,2,a)ピリミジン-5-オン 0.78g(2.8ミリモル)、4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジン 0.66g(2.3ミリモル)、炭酸カリウム 1.59g(11.6ミリモル)、ヨウ化カリウム 0.05gをメチルイソブチルケトン40ml中で8時間、加熱還流した。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.60~2.20(4H, m), 2.60(4H, s), 2.80~3.24(5H, m), 3.48(2H, t, J=7Hz), 4.48(2H, t, J=7Hz), 7.00(2H, dd, J=7Hz), 7.40(2H, dd, J=7Hz), 7.64(1H, s)

実施例 8

3-(2-{4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル}エチル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-5H-チアゾロー(3,2,a)ピリミジン-5-オン(化合物番号 206)の製造

3,4-ジブロモブタン-1-オールと無水酢酸を硫酸触媒の存在下で反応させることにより合成した1-アセトキシ-3,4-ジブロモブタン 7.25g (25ミリモル)、4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-メチル-5-ピリミジン 3.51g (25ミリモル)、炭酸カリウム 3.12g (23ミリモル)をDMF 31ml中で60℃、7時間攪拌した。反応終了後DMFを留去し、水30mlを加えた後、酢酸を1滴ずつ加えてpH7とした。

得られた水溶液を50mlの酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し

反応終了後は水50mlを加え、クロロホルム50mlで3回抽出した。クロロホルム層は常法により乾燥、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール=20/3)で分離、精製し、目的物を0.05g(収率6%)得た。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.40~2.16(8H, m), 2.20(3H, s), 2.48(2H, t, J=7Hz), 2.66~3.14(3H, m), 3.28(1H, d, J=10Hz), 3.66(1H, dd, J=10Hz), 5.10(1H, q, J=7Hz), 5.96(1H, s), 7.00(2H, dd, J=7Hz), 7.40(2H, dd, J=7Hz)

実施例 9

3-(2-{4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル}エチル)-2-メチル-4-オン-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン(化合物番号 300)の製造

アセトアミジン塩酸塩 16.1g(170ミリモル)、t-ブトキシカリウム 38.17g(340ミリモル)をエタノール 500mlに加え、室温で攪拌した。この溶液に2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エ

チル29g(170ミリモル)を室温で滴下し、滴下終了後5時間加熱還流した。反応終了後、減圧下でエタノールを300ml留去し、水200mlを加え、3N HClで酸性とした後、クロロホルム300mlを加えて抽出した。水層はさらに300mlのクロロホルムで抽出し、クロロホルム層は合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを除いた後、クロロホルム層を濃縮したところ、中間体2-メチル-4-オン-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリンを18.5g(収率66%)得た。

この中間体25.0g(152ミリモル)とジメチルスルホキシド200mlの溶液を1-クロル-2-ブロム-エタン100g(697ミリモル)、60%水素化ナトリウム6.1g(153ミリモル)の懸濁液中に氷冷下で30分間で滴下し、1時間攪拌した。室温まで昇温した後、水100ml、塩化メチレン200mlを加え、塩化メチレン層を分離し、塩化メチレン層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを除いた後、塩化メチレンを減圧下で留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開

溶媒:酢酸エチル/メタノール=30/1)で分離精製したところ中間体3-(2-(1-クロル)エチル)-2-メチル-4-オン-ヘキサヒドロキナゾリンを7.5g(収率22%)で得た。

この中間体1.0g(4.4ミリモル)、4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジン臭化水素酸塩1.2g(4.4ミリモル)、炭酸カリウム1.22g(8.8ミリモル)、ヨウ化カリウム0.15g、メチルイソブチルケトン50ml中で実施例8と同様に反応、後処理することにより目的の化合物を0.65g(収率37.2%)得た。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.50~2.10(8H, m), 2.10~2.40(3H, m), 2.40~2.88(8H, m), 2.90~3.48(3H, m), 4.14(2H, t, J=7Hz), 7.16(2H, dd, J=7Hz), 8.00(2H, dd, J=7Hz)

実施例10

3-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル)エチル)-2-メチル-4-オン-3, 4-ジヒドロキナゾリン(化合物番号304)の製造

以下、同様にして化合物302, 306, 308, 309, 310, 312を合成したので第3表にスペクトルデータをまとめた。

(本頁以下余白)

エチルアセトイミデート塩酸塩89mg(0.72ミリモル)、炭酸カリウム0.1g(0.72ミリモル)をメタノール10ml中に加え室温で30分攪拌した。この溶液に2-アミノ酸安息香酸0.1g(0.72ミリモル)を加え室温で6時間攪拌した後、70℃で7時間反応した。反応終了後、メタノールを減圧下で留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール=20/1)で分離精製し、中間体2-メチル-4-オン-3, 4-ジヒドロキナゾリンを0.06g(収率52%)得た。

この中間体を実施例9に記載の方法でクロルエチル化及び4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジン臭化水素酸塩と反応させることにより目的の化合物を合成することができた(収率58%)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.60~2.00(4H, m), 2.08~2.44(2H, m), 2.72(3H, s), 2.72(2H, t, J=7Hz), 2.88~3.36(3H, m), 4.24(2H, t, J=7Hz), 7.12(2H, dd, J=7Hz), 7.30~7.78(4H, m), 7.96(2H, dd, J=7Hz), 8.22(1H, d, J=7Hz)

第3表

No.	化合物番号	¹ H-NMR スペクトル (CDCl ₃ -d ₆ DMSO: ppm)
1	302	1.54~2.12(8H, m), 2.14~2.42(3H, m), 2.41~2.90(8H, m), 2.92~3.50(3H, m), 4.16(2H, t, J=7Hz), 7.16(2H, dd, J=7Hz), 7.50(2H, dd, J=7Hz)
2	306	1.70~2.30(6H, m), 2.68(3H, s), 2.64(2H, t, J=7Hz), 2.78~3.18(3H, m), 4.18(2H, t, J=7Hz), 7.00(2H, dd, J=7Hz), 7.40(2H, dd, J=7Hz), 7.40~7.80(4H, m), 8.22(1H, d, J=7Hz)
3	308	1.60~2.04(4H, m), 2.74(3H, s), 2.70~3.16(3H, m), 3.50(2H, s), 3.72(2H, s), 3.80~4.40(6H, m), 7.14(2H, dd, J=7Hz), 7.32(5H, s), 7.90(1H, s), 7.94(2H, dd, J=7Hz)
4	309	1.40~2.12(4H, m), 2.76(3H, s), 2.70~3.20(3H, m), 3.50(2H, s), 3.74(2H, s), 3.80~4.40(6H, m), 7.22(2H, dd, J=7Hz), 7.32(5H, s), 7.38(2H, dd, J=7Hz), 7.90(1H, s)
5	310	1.60~2.04(4H, m), 2.10~2.40(2H, m), 2.52~3.24(8H, m), 3.48(2H, s), 4.00(2H, t, J=7Hz), 4.22(1H, d, J=5Hz), 7.14(2H, dd, J=7Hz), 7.98(2H, dd, J=7Hz), 8.00(1H, s)
6	312	1.70~2.04(4H, m), 2.08~2.24(2H, m), 2.44~2.64(2H, t, J=7Hz), 2.64~3.36(9H, m), 3.64(2H, t, J=7Hz), 4.04(1H, s), 7.12(2H, dd, J=7Hz), 7.16(4H, s), 7.98(2H, dd, J=7Hz)

実施例11

6-(2-(4-(4-フルオロフェニルチオ)-1-

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで分離精製することにより、1-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルチオ)ピペリジン 0.97gを無色オイルとして得た。

1-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルチオ)ピペリジン 0.97g(3.4mmol) および 47% HBr水溶液 5mlの混合物を 130℃で3時間攪拌した。放冷後、氷水 100gに加え 1N-NaOHで pHを12にした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することにより、4-(4-フルオロフェニルチオ)ピペリジン 0.66gを無色オイルとして得た。

実施例1と同様の方法で、6-(2-プロモエチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-5H-チアゾロ[3.2.a]ピリミジン-5-オン臭化水素酸塩 1.1g(3.1mmol) および 4-(4-フルオロフェニルチオ)ピペリジン 0.66g(3.0mmol)を反応させることによって、目的物 0.83gを得た(収率60

-ピペリジノ)エチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-5H-チアゾロ[3.2.a]ピリミジン-5-オン(化合物番号202)の製造

4-クロロ-1-メチルピペリジン塩酸塩 3.4g(20mmol)、4-フルオロフェニルメルカプタン 2.56g(20mmol)、炭酸カリウム 6.07g(44mmol)および DMP 20mlの混合物を 100℃で4時間攪拌した。氷水 100gに加え 1N-NaOHで pHを12にした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣を分子蒸留することによって、4-(4-フルオロフェニルチオ)-1-メチルピペリジンを淡黄色オイルとして3.58g得た(b.p. 135-145℃/7 mmHg)。

4-(4-フルオロフェニルチオ)-1-メチルピペリジン 3.54g(15.8mmol)とトルエン30mlの混合液にクロロギ酸エチル 2.58g(23.8mmol)とトルエン 3mlの混合溶液を室温で滴下した後、5時間加熱還流した。放冷後、重曹水50mlに加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄

%)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.53~2.15(6H, m), 2.23(3H, s), 2.32~2.78(4H, m), 2.83~3.06(3H, m), 3.41(2H, t, J=9Hz), 4.42(2H, t, J=9Hz), 6.98(2H, t, J=9Hz), 7.41(2H, dd, J=5, 9Hz)

実施例12

6-(2-(3-(4-フルオロフェニルチオ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-5H-チアゾロ[3.2.a]ピリミジン-5-オン(化合物番号204)の製造

3-ヒドロキシ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン10g(71mmol)をクロロホルム20mlに溶解し、氷冷化メタンスルホンクロリド10.4mlとクロロホルム20mlの混合溶液を1時間で滴下した。さらに室温で2時間攪拌した後、10%炭酸ナトリウム水溶液50mlに加え、クロロホルムで2回抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することにより、

3-メタンスルホニルオキシ-8-メチル-8-アザビシクロ (3,2,1) オクタン 4.01gを無色オイルとして得た。次にこれを原料として、実施例11と同様の方法によって、3ステップで3-(4-フルオロフェニルチオ)-8-アザビシクロ (3,2,1) オクタンを得た。

実施例1と同様の方法で、6-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-7-メチル-5H-チアゾロ (3,2,a) ピリミジン-5-オン臭化水素酸塩 1.1g (3.1mmol)および3-(4-フルオロフェニルチオ)-8-アザビシクロ (3,2,1) オクタン 0.63g (2.7mmol)を反応させることによって、目的物を淡黄色オイルとして0.56g得た (収率59%)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.5~2.1(8H, m), 2.27(3H, s), 2.3~2.7(4H, m), 3.0~3.4(3H, m), 3.43(2H, t, J=8Hz), 4.44(2H, t, J=8Hz), 6.99(2H, t, J=9Hz), 7.42(2H, dd, J=5, 9 Hz)

実施例13

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.7~2.1(4H, m), 2.34(1H, m), 2.86~3.23(6H, m), 3.74(3H, s), 4.46(2H, t, J=9Hz), 7.13(2H, t, J=9Hz), 7.70~8.05(5H, m), 8.40(1H, dd, J=3, 6Hz)

実施例14

2-(2-(4-(4-フルオロフェニルチオ)-1-ピペリジノ)エチル)-4-メトキシ-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オンの製造 (化合物番号 404)

無水フタル酸 11.84g (80mmol)とエタノール80mlの混合溶液に、氷冷化2-ヒドロキシエチルヒドラジン 6.68g (88mmol)とエタノール20mlの混合溶液を滴下し、1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、エタノールで洗浄後、乾燥することによって2-(2-ヒドロキシエチル)フタラジド 10.59gを得た。

2-(2-ヒドロキシエチル)フタラジド 10.59g (51.4mmol)、炭酸カリウム 7.83g (57mmol)、DMP 77mlおよびジメチル硫酸 8.08g (64mmol)の混合物を120℃で3時間攪拌した。放冷後、氷水

4-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジノ)エトキシ)-2-メチル-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オンの製造 (化合物番号 400)

2-メチルフタラジド 0.88g (5mmol)、2-ブロモクロロエタン 6.9g (48mmol)、炭酸カリウム 0.76g (5.5mmol)およびDMP 10mlの混合物を80℃で30分攪拌した。放冷後、氷水50gに加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで分離精製することにより、4-(2-クロロエトキシ)-2-メチル-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン 0.91gを淡黄色結晶として得た。

実施例1と同様の方法で、4-(2-クロロエトキシ)-2-メチル-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン 0.8g (3.4mmol)および4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン 0.82g (2.9mmol)を反応させることによって、目的物を淡黄色オイルとして0.78g得た (収率57%)。

300gに加え塩化メチレンで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、塩化メチレン-ヘキサンから再結晶することにより、2-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン 4.82gを得た。

2-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン 4.82g (21.8mmol)、塩化チオニル 5.11g (43mmol)およびエチルエーテル 100mlの混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物にヘキサン50mlを加え氷冷することによって析出した結晶を濾過し、ヘキサン洗浄後、乾燥して、2-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン 4.21gを得た。

実施例1と同様の方法で、2-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン 0.57g (2.4mmol)および4-(4-フルオロフェニルチオ)ピペリジン 0.5g (2.4mmol)を反応させることによって、目的物を淡黄色オイルとして0.23g得た (収率23%)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.48~2.33(4H, m), 2.73~3.10(7H, m), 3.96(3H, s), 4.26(2, t, J=7Hz), 6.97(2H, t, J=9Hz), 7.41(2H, dd, J=5, 9Hz), 7.66~8.01(3H, m), 8.38(1H, dd, J=3, 6Hz)

実施例15

2-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジノ)エチル)-4-メトキシ-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オンの製造(化合物番号 402)

実施例1と同様の方法で、2-(2-クロロエチル)-4-メトキシ-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン 0.4g (1.7mmol) および 4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン臭化水素酸塩 0.48g (1.7mmol) を反応させることによって、目的物を淡黄色オイルとして0.2g得た(収率24%)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃溶液, ppm)

1.70~2.42(6H, m), 2.88(2H, t, J=8Hz), 3.05~3.31(3H, m), 3.98(3H, s), 4.30(2H, t, J=8Hz), 7.12(2H, t, J=9Hz), 7.70~8.04(5H, m), 8.40(1H,

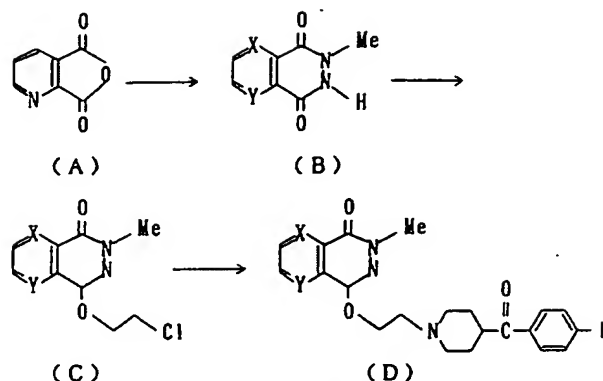
化合物 (B) 3.00g (16.9mmol)、2-ブromo-1-クロロエタン 12g (85mmol) 及び炭酸カリウム 2.1g (34mmol)をDME 30mlに加え、60℃で2時間反応を行った。冷却後、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過後、濃縮した。得られた粗結晶をクロロホルムに溶解し、ヘキサンを加えて析出した結晶を濾取することにより化合物 (C) 0.97g を得た(収率24%)。

化合物 (C) 0.80g (3.34mmol)、4-(4-フルオロベンゾイル)-ピペリジン 0.96g (3.34mmol) 炭酸カリウム 0.46g (3.34mmol) 及びヨウ化カリウム 0.2g (1.2mmol)をDMF 10mlに加え、80℃で6時間反応を行った。冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60、クロロホルム/エタノール=20/1)で精製して化合物 (D) 0.45g を得た(収率33%)。

NMR(CDCl₃) δ: 1.7~2.1 (4H)、2.1~2.5 (4H)、

dd, J=3, 6Hz)

実施例16



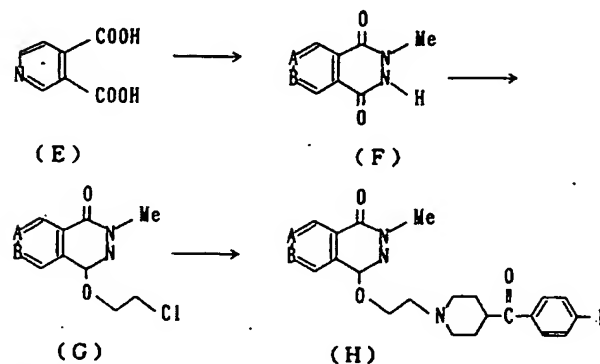
(X及びYのいずれか一方はNで、他方はCHを表す)

無水 2, 3-ピリジンジカルボン酸 (A) 10g (6.71mmol) をエタノール80mlに溶解(一部不溶)し、氷冷下これに、エタノール20mlを溶かしたメチルヒドラジン 3.4g (74mmol)の溶液を滴下した。氷冷下に3時間攪拌し、その後室温で1晩放置した。析出した結晶を濾過すると、化合物 (B) 5.19g が得られた(収率44%)。

1.9~2.4 (3H)、3.77+3.82 (S+S, 3H)、4.12(q, 2H, J=5.8Hz)、7.15(t, 2H, J=9Hz)、7.72(dd, 1H, -J₁=9.4Hz J₂=4.7Hz)、7.9~8.1 (2H)、8.33+8.73(dd+dd, 1H, J₁=8.6Hz J₂=1.8Hz)、9.0~9.2 (1H)

融点: オイル

実施例17



(A及びBのいずれか一方は Nで、他方はCHを表す)

3, 4-ピリジンジカルボン酸 (E) 5.00g (29.9 mmol)、メチルヒドラジン 1.38g (29.9mmol) 及

びDCC 12.3g (60mmol)を氷冷下にTHF 50mlに加え、氷冷下で1時間、室温で1晩攪拌し、析出した沈澱を濾取した。生成物をエタノールで再結晶し、粗結晶12gを得た。得られた粗結晶を10%水酸化ナトリウム水溶液20mlに加え、不溶物を濾過した。濾液を濃塩酸を用いて微酸性とし、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水洗して乾燥し、化合物(F) 3.17gを得た。

実施例16と同様の方法で化合物(F)から化合物(G)を合成し(収率15%)、さらに化合物(H)を合成した(収率56%)。

NMR(CDCI₃) δ: 1.7~2.1 (6H)、2.1~2.6 (2H)、2.9~3.3 (3H)、3.76 (s, 3H)、4.4~4.6 (2H)、7.0~7.4 (2H)、7.6~8.3 (3H)、9.0 (d, 1H, J=5.4Hz)、9.68 (1H)

融点: 115~130°C

実施例18

活性成分10mgを含有する錠剤は以下のようにして製造される。

実施例19

活性成分100mgを含有する錠剤は以下のようにして製造される。

	錠剤当り
活性成分	100mg
トウモロコシデンプン	50mg
結晶セルロース	42mg
軽質無水ケイ酸	7mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

合 計 200mg

上記成分を80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末を圧縮成形し、重量200mgの錠剤を製造する。

実施例20

活性成分50mgを含有するカプセル剤は以下のようにして製造される。

	カプセル当り
活性成分	50mg
トウモロコシデンプン	40mg

	錠剤当り
活性成分	10mg
トウモロコシデンプン	55mg
結晶セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(10%水溶液として)	5mg
カルボキシメチルセルロース・カルシウム	10mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg
タルク	1mg

合 計 120mg

活性成分、澱粉および結晶セルロースを80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末にポリビニルピロリドン溶液を混合し造粒した後、18メッシュのふるいを通す。このようにして製造した顆粒を50~60°Cで乾燥し、再度18メッシュのふるいにより整粒する。前もって80メッシュのふるいにかけておいてカルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、混合した後、製錠機により各々120mgの重量の錠剤を製造する。

乳 糖	5mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

合 計 100mg

上記成分を混ぜ合せ、80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末を100mgずつカプセルに充填する。

実施例21

活性成分5mgを含有するバイアル入り用時溶解注射剤は以下のようにして製造される。

	バイアル当り
活性成分	5mg
マンニトール	50mg
用時、注射用蒸留水1mlを用いて溶解し、使用する。	

実施例22

活性成分20mgを含有するアンプル入り注射剤は以下のようにして製造される。

	アンプル当り
活性成分	20mg

塩化ナトリウム	18mg
注射用蒸留水	適量

合 計 2ml

実施例23

活性成分17.5mgを含有する粘着性貼付製剤は以下のようにして製造される。

ポリアクリル酸アンモニウム10部を水60部に溶解する。一方グリセリンジグリシジルエーテル2部を水10部に加熱しつつ溶解する。更にもう一方ポリエチレングリコール（グレード400）10部、水10部、活性成分1部を攪拌溶解する。ついでポリアクリル酸アンモニウムの水溶液を攪拌しつつグリセリンジグリシジルエーテルの水溶液及びポリエチレングリコールの活性成分含有水溶液を添加混合した薬物含有含水ゲル用溶液を、柔軟性のあるプラスチックフィルムに活性成分が平方センチメートル当たり0.5mgとなるように塗布し、表面を剥離紙で覆い35平方センチメートルに切断し、製剤とした。

用及び抗ドーパミン作用等を有することが確認された。

即ち、*in vitro* 試験に於いて、抗セロトニン作用はラット脳から前頭皮質膜分画を調製し、セロトニン2受容体に対する本発明化合物の親和活性を $[^3\text{H}]$ ケタンセリンの膜分画からの置換能力を指標として測定し、抗ドーパミン作用はラット脳から線条体膜分画を調製し、ドーパミン2受容体に対する本発明化合物の親和性を $[^3\text{H}]$ スピペロンの膜分画からの置換能力を指標として測定した。

in vivo 試験に於いては、マウスを用い、抗セロトニン作用はキバジン誘導ヘッドトウィッチに及ぼす本発明化合物の効果により評価し、抗ドーパミン作用は、アポモルフィン誘導クライミング行動に及ぼす本発明化合物の効果により評価したが、いずれの成績も *in vitro* 試験の成績とよく一致し、すぐれた抗セロトニン作用及び抗ドーパミン作用を示した。また、本発明の化合物の降圧効果を自然発症高血圧ラットで試験したところ、

実施例24

活性成分10mgを含有する粘着性貼付剤は以下のようにして製造される。

ポリアクリル酸ナトリウム100部、グリセリン100部、水150部、トリエポキシプロピルイソシアヌレート0.2部、エタノール100部、ミリスチン酸イソプロピル25部、プロピレングリコール25部及び活性成分15部の混合水溶液を調製した。次にこの溶液をレーヨン不織布とポリエチレンフィルムとからなる複合フィルムの不織布面に100 μm 厚に塗布して薬剤含有の粘着剤層を形成した。この層中に含まれる放出補助物質（ミリスチン酸イソプロピルとプロピレングリコール）の含量は約20重量％であった。その後25℃で24時間架橋し、上記粘着剤界面に剝離フィルムを貼り合せ、更にこれを35平方センチメートルに切断し製剤とした。

〔発明の効果〕

本発明化合物（I）は *in vitro* 及び *in vivo* に於ける薬理試験により、優れた抗セロトニン作

対照のケタンセリンよりも強い降圧作用を示した。更に、本発明化合物の毒性試験を行ったところ、毒性は相対的に低く、安全域の広い医薬品として用い得ることがわかった。

以下、本発明化合物の薬理活性を詳細に説明するため試験例を示す。

試験例1（セロトニン2受容体との親和性）

 $[^3\text{H}]$ ケタンセリン結合活性

本発明の化合物のセロトニン2受容体に対する親和活性は、Wistar系雄ラットの脳から調製した前頭皮質膜分画から $[^3\text{H}]$ ケタンセリンを置換しうる能力に基づいて評価した。

ラットを断頭し、脳を摘出後、前頭皮質を取り出した。この前頭皮質を40容の50mMトリス塩酸緩衝液（pH7.6）中で均質化し、ついで遠心分離した。ペレット同一の緩衝液100容中で再び均質化し結合試験に使用した。結合試験は以下の方法により行った。即ち前頭皮質の原湿組織重量1mg/ml、100 μl の試験薬剤および1nMの $[^3\text{H}]$ ケタンセリンを、50mMトリス・塩酸緩衝液（pH7.6）中に

において37℃で10分間インキュベートした。終了後、反応液をガラス繊維フィルター（ワットマンGF/B）を通して吸引濾過し、緩衝液で3回洗浄した。

フィルターをシンチレーションカクテル（ACS II、アマーシャム社）中に入れ、混和後一晩放置し、フィルター上に保持された放射能を、液体シンチレーションカウンターにて計測した。非特異的結合は1 μ M のメチセルジャイド存在下で測定し、特異的結合を50%阻害する薬剤濃度をグラフより求め IC_{50} とした。Kiは次式により求めた。

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[^3H] \text{ ケタンセリン濃度 (nM)}}{1.75}}$$

本試験の成績は第4表に示す。

試験例2（ドーパミン2受容体との親和性）

[³H] スピベロン結合活性

本発明の化合物のドーパミン2受容体に対する親和活性は、Wistar系雄ラットの脳から調製した線条体膜分画から [³H] スピベロンを置換しう

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[^3H] \text{ スピベロン濃度 (nM)}}{0.28}}$$

本試験の成績は第4表に示す。

試験例3（抗精神病作用）

5週令の ddY系雄性マウスを1群10匹以上使用し、抗セロトニン作用（以下抗5-HT）および抗ドーパミン作用（以下抗DA）を以下の方法で調べた。

試験薬剤の投与量はすべて1 mg/mlとし、投与容量が0.1 ml/10g となるように0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)/生理食塩水で懸濁し、腹腔内投与した。

① キバジンのヘッドトウィッチ(head twitch) におよぼす影響（抗5-HT作用）

試験薬剤の腹腔内投与30分後キバジン（3 mg/kg）を腹腔内投与し、その10分、20分および30分後の各時間2分間ずつ各マウスのヘッドトウィッチ(head twitch) の回数を測定した。結果は対照に対する抑制率（%）で示した。

る能力に基づいて評価した。

ラットを断頭し、脳を摘出後、線条体を取り出した。この線条体を40容の50mMトリス塩酸緩衝液（pH 7.6）中で均質化し、ついで遠心分離した。ペレットを同一の緩衝液50容中で再び均質化し結合試験に使用した。結合試験は以下の方法により行った。即ち線条体の原湿組織重量20mg/ml、100 μ l の試験薬剤および0.5nMの [³H] スピベロンを、50mMトリス・塩酸緩衝液（pH 7.6）中において37℃で10分間インキュベートした。終了後、反応液をガラス繊維フィルター（ワットマンGF/B）を通して吸引濾過し、緩衝液で3回洗浄した。

フィルターをシンチレーションカクテル（ACS II、アマーシャム社）中に入れ、混和後一晩放置し、フィルター上に保持された放射能を、液体シンチレーションカウンターにて計測した。非特異的結合は1 μ M の（+）ブタクラモール存在下で測定し、特異的結合を50%阻害する薬剤濃度をグラフより求め IC_{50} とした。Kiは次式により求めた。

本試験の成績は第5表に示す。

② アポモルフィンのクライミング行動におよぼす影響（抗DA作用）

試験薬剤の腹腔内投与30分後アポモルフィン（3 mg/kg）を皮下投与し、その20分後各マウスのクライミング(climbing)行動時間を測定した。結果は対照に対する抑制率（%）で示した。

本試験の成績は第5表に示す。

試験例4（降圧作用）

20～25週令の雄性SHR（自然発症高血圧ラット）を1群3匹以上使用した。試験薬剤を腹腔内投与し、30分、60分後に血圧を非観血的に測定した。血圧の測定はラット用非観血式血圧測定装置（室町機械 MK-1000型）を用い、ラットを36℃の保温箱に10分間入れた後、尾静脈の脈波から最高血圧を測定することにより行った。結果は、試験薬剤投与前の血圧を減じた値で表した。

本試験の成績は第6表に示す。

試験例5（急性毒性）

ddy系雄性マウス（体重25～30g）を1群3～

6匹使用した。試験薬剤を腹腔内投与し、1日後の死亡の有無を観察した。50%致死量LD₅₀ (mg/kg)を算出し、結果を第7表に示す。

(本頁以下余白)

第 4 表-①

5-HT₂及びD₂レセプターに対する作用

化合物番号	³ Hカタゾリン結合 Ki(nM)	³ Hスベロン結合 Ki(nM)
100	> 1000	> 1000
102	11.5	369
104	107	588
106	117	> 1000
200	1900	2400
202	0.96	33.7
204	157	> 1000
206	46.6	2400
208	8.57	158
210	8.30	99
212	1.60	208
300	2.94	151
302	4.38	293
304	2.82	126
306	7.99	352
308	16.3	3220

第 4 表-②

化合物番号	³ Hカタゾリン結合 Ki(nM)	³ Hスベロン結合 Ki(nM)
309	10.8	1850
310	24.8	4030
312	248	4030
400	37.2	338
402	10.3	1160
404	51.5	2040
406	56.3	732
408	89.1	849

(本頁以下余白)

第 5 表-①

ヘッドトウィッチ行動及びクライミング行動に対する作用

化合物番号	ヘッドトウィッチ行動 抑制%	クライミング行動 抑制%
100	-2	39
102	48	41
104	66	32
106	30	34
200	0	27
202	94	63
204	57	61
206	81	41
208	31	-51
210	74	-6
212	100	54
300	100	42
302	100	9
304	100	47
306	80	39
308	61	33

第 5 表 - ②

化合物 番 号	ヘトリノチ 抑制%	チミンチ行動 抑制%
309	89	40
310	54	13
312	33	36
400	97	56
402	35	2
404	49	25
406	57	-5
408	49	24

第 6 表

化合物 番 号	投与量 (mg/kg)	血圧の変化量(mmHg)	
		30分	60分
対 照	-	- 4 ± 3	+ 5 ± 10
300	10	- 74 ± 5	- 59 ± 12
	30	- 65 ± 31	- 57 ± 23
ケツネリツ	10	- 31 ± 14	- 21 ± 12
	30	- 73 ± 18	- 53 ± 19

(平均値 ± S.E., n = 3 ~ 6)

第 7 表

急性毒性

化合物番号	LD ₅₀ (mg/kg)
100	>550
102	>550
104	300~550
106	>550
200	>550
202	300~550
204	300~550
206	300~550
208	300~550
210	>550
212	300~550
300	300~550
302	300~550
304	>550
306	>550
308	300~550
309	300~550
310	>550
312	300~550
400	300~550
404	300~550
406	300~550
408	300~550

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

A 61 K 31/435

識別記号

庁内整理番号

AAE
AAH
AAK
ABF
ABQ
ABS
ABU
ACA
ACD
ACJ
AED
AAN
AEN

7252-4C

C 07 D

31/46
31/50
31/505
401/06
451/02
471/04
471/08
487/04
513/04
519/00

1 1 7 N
1 1 9
1 4 0
3 5 5
3 0 1

7252-4C
7252-4C
7252-4C
8213-4C
8829-4C
8829-4C
8829-4C
8829-4C
7019-4C
8415-4C
8415-4C

⑦発 明 者 水 智 彰
⑦発 明 者 堀 込 和 利
⑦発 明 者 栗 屋 昭

千葉県茂原市東部台3丁目11番6号
千葉県茂原市萩原町1丁目103番地
神奈川県横浜市戸塚区矢部町1541番地